

COVID-19 et Rein

Episode 4

Pr S. Burtey

Centre de néphrologie et transplantation rénale

AMU

AP-HM

Marseille

21/04/2020



Confluences d'intérêts

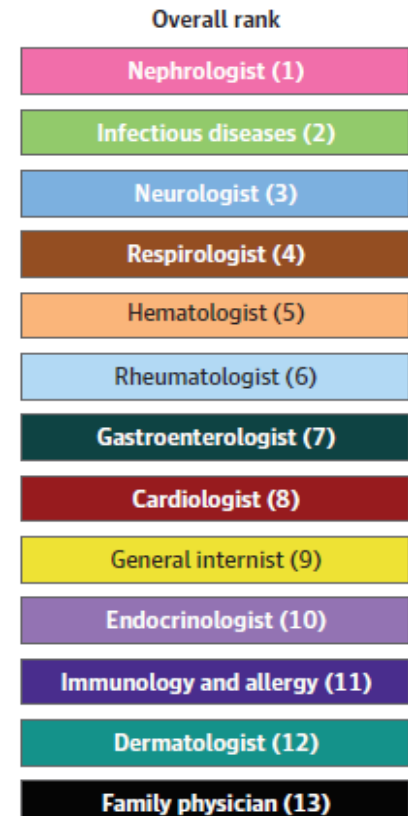
VIEWPOINT

Confluence, Not Conflict of Interest

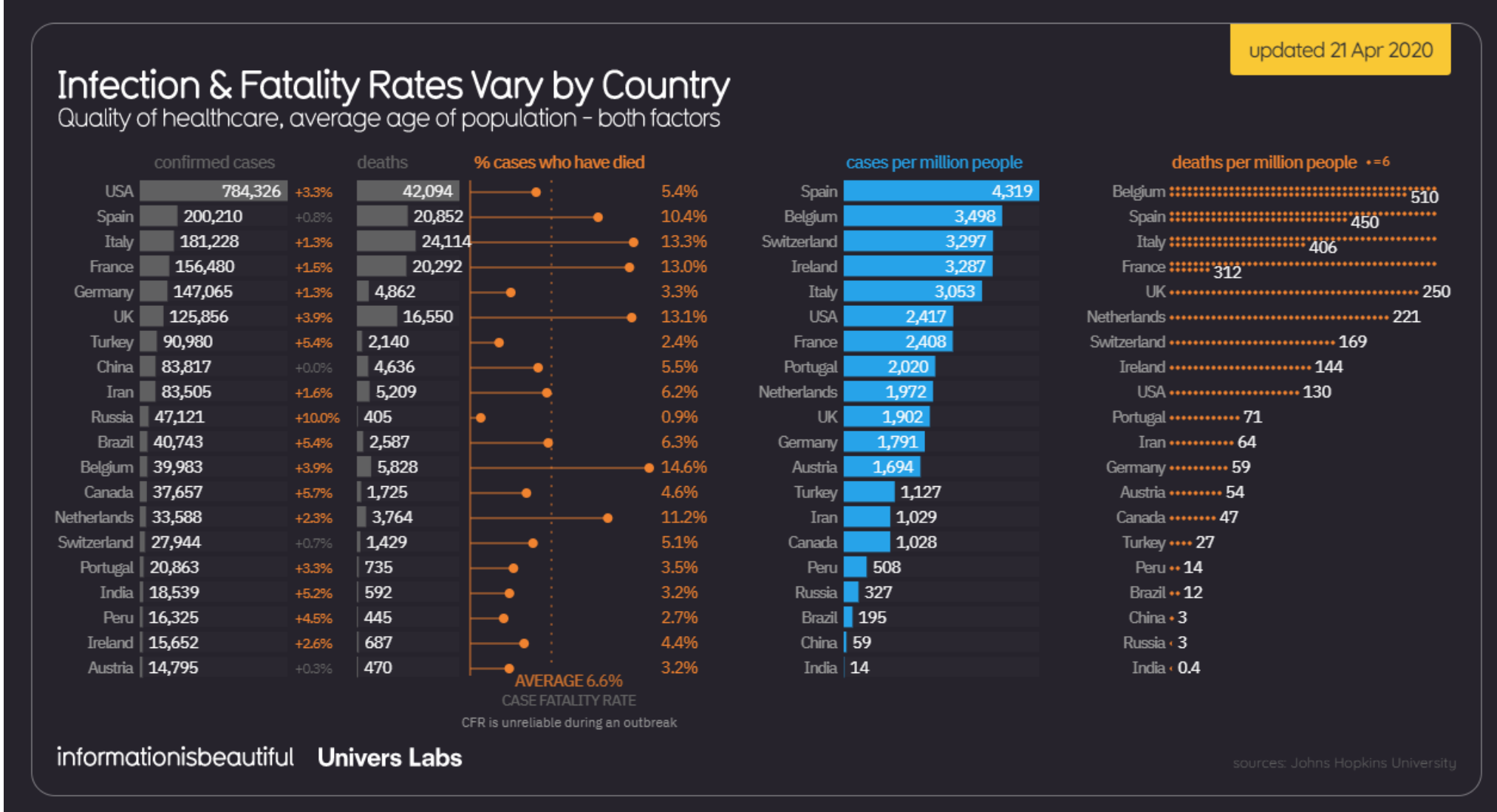
Name Change Necessary *JAMA*. 2015;314(17):1791-1792

- Otsuka
- Amgen
- Fresenius Kabi
- Baxter
- Alexion
- Bayer
- Je travaille sur les toxines urémiques
- Je suis néphrologue

Figure 2. Complexity Rankings by Physician Type



Nouvelles du front



Un risque qui s'aggrave, l'infodémie

- 5645 articles dans Pubmed (20/04/2020)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=covid-19>

- 1899 preprints dans BioRxiv <https://connect.biorxiv.org/relate/content/181>

- Vous êtes le reviewer... Nécessite une lecture attentive voir très attentive.

- 469 preprints dans arXiv <https://arxiv.org/search/?query=covid-19>

- 424 essais cliniques dans ClinicalTrials

- 101 portant sur l'hydroxychloroquine
- 41 portant sur la chloroquine

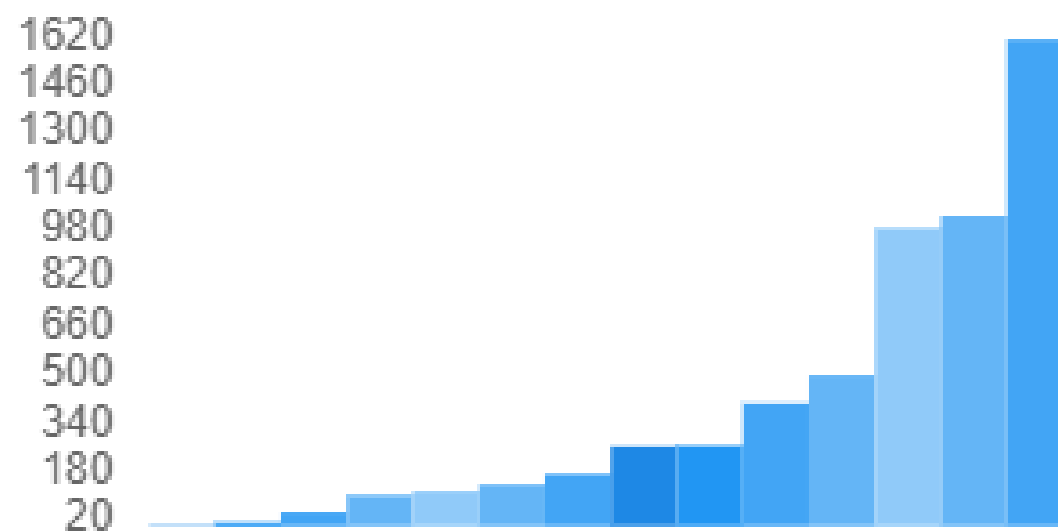
- Une épidémie ingérable

- Bon outil: <https://bibliovid.org/>

Top Journals

- BMJ (233)
- J Med Virol (156)
- Lancet (117)
- Nature (110)
- N Engl J Med (90)
- JAMA (86)
- J Infect (78)
- Clin Infect Dis (76)
- Lancet Infect Dis (66)
- Travel Med Infect Dis (61)

WEEKLY PUBLICATIONS



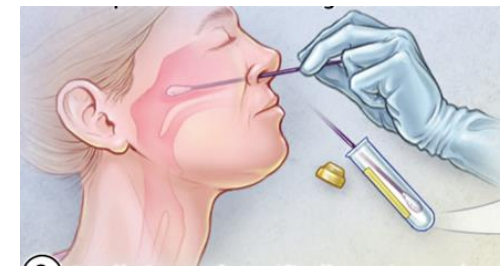
Patterns



Editorial

COVID-19 Is a Data Science Issue

<https://doi.org/10.1016/j.patter.2020.100022>



Plus on teste, plus on trouve

- Les islandais ont testé 6% de leur population (365000 hab)
 - Quand teste population ciblée plus de positifs
 - Quand teste la population générale 0,6 à 0,9% de positifs
 - Fréquence augmente après 10 ans et sexe masculin
 - **Entre 40 et 50% d'asymptomatiques.**
 - Efficacité du confinement

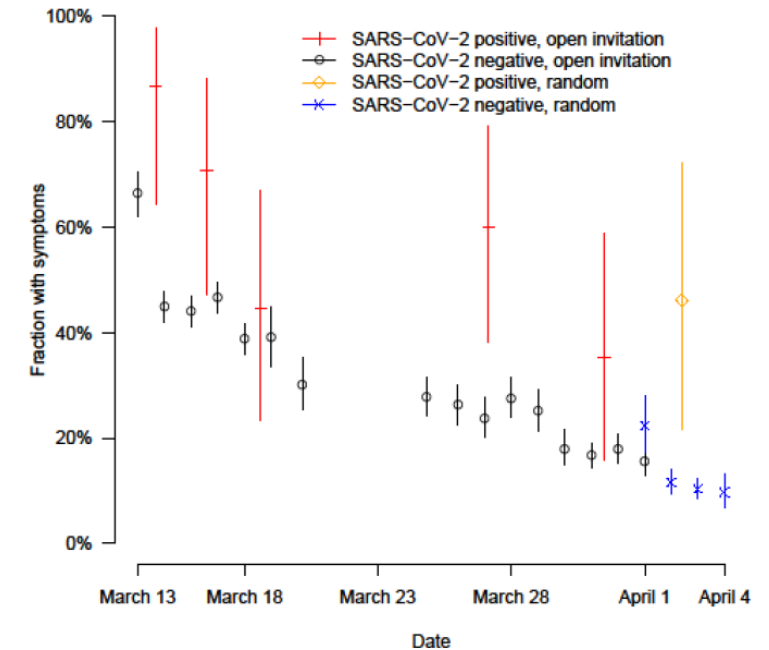
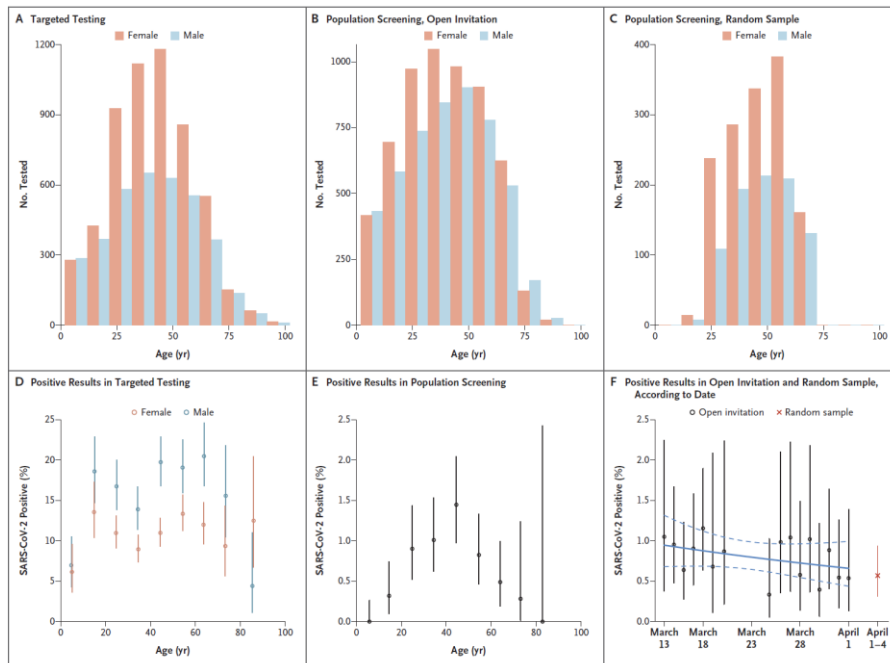


Figure S4 The fraction of participants in the population screening reporting symptoms by study date.

La transmission

- Gouttelette (direct et manuporté) et air en espace clos
- Le pic d'infectiosité est entre 2 jours avant le début des symptômes et 2 jours après le début, ensuite décroissance. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>

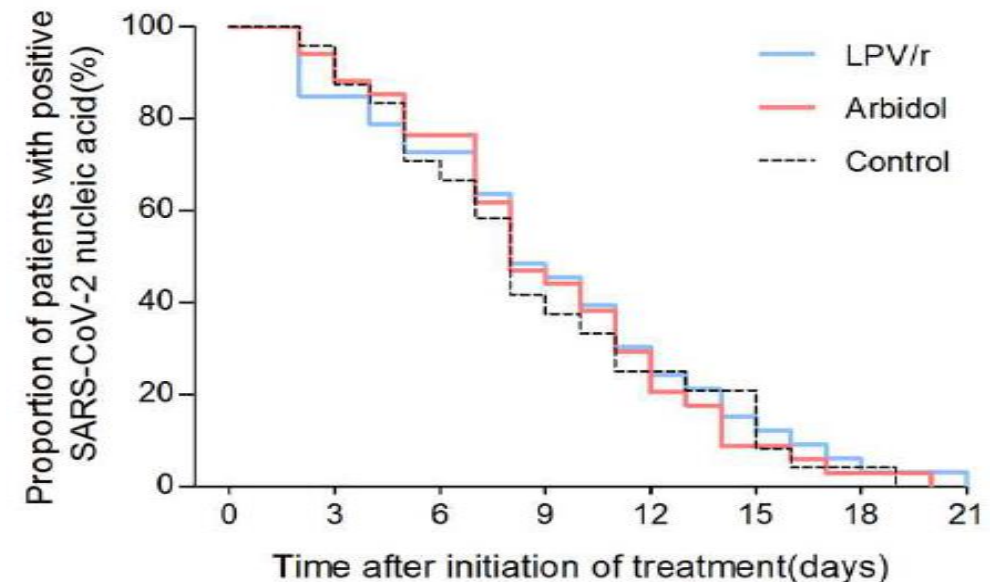
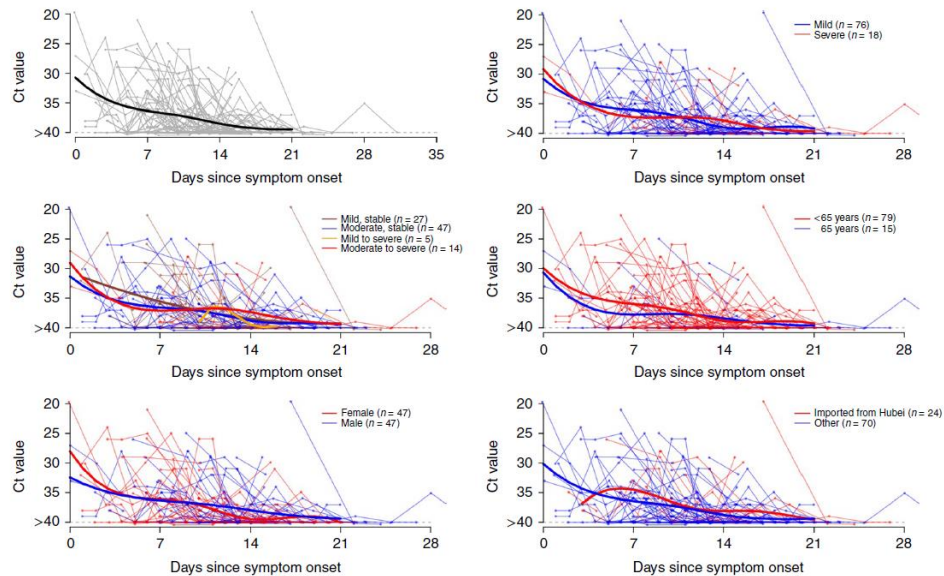
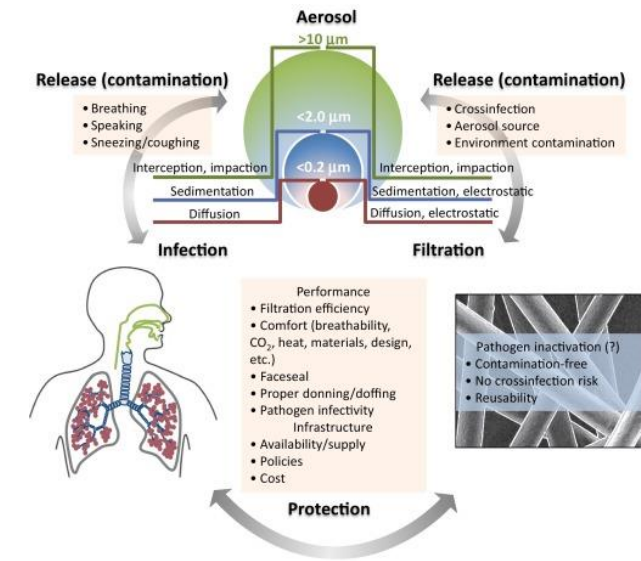


Fig. 2 | Temporal patterns of viral shedding. Viral load (threshold cycle (Ct) values) detected by RT-PCR (PCR with reverse transcription) in throat swabs from patients infected with SARS-CoV-2 (N=94), overall and stratified by disease severity, sex, age group and link to Hubei province. The detection limit

Protection

- Capitale pour éviter les contaminations
- Malade et soignant doivent porter des masques chirurgicaux
- Nettoyez les surfaces et aérer au maximum les espaces clos
- Le masque chirurgical réduit la contamination par les aérosols et les gouttelettes. <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0843-2>

Comment utiliser un masque correctement

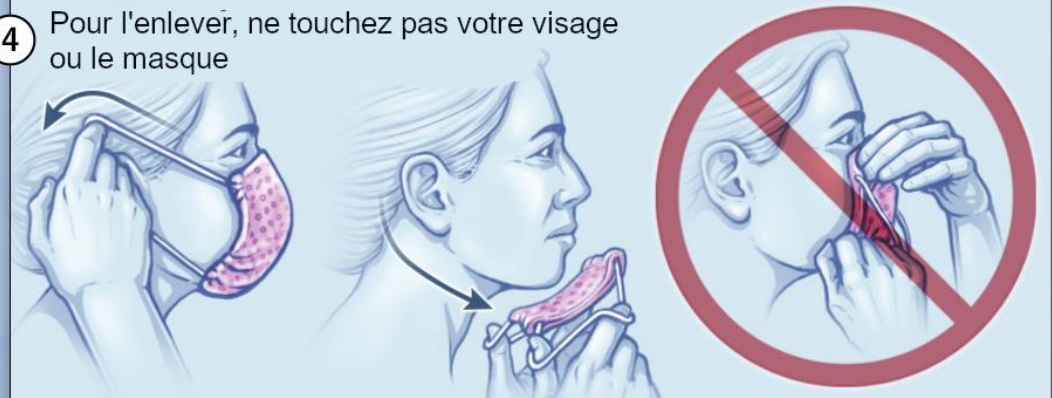
① Se laver les mains avec de l'eau et du savon pendant 20 secondes avant de mettre le masque

② Mettre les liens derrière vos oreilles ou votre tête sans toucher votre visage



③ Ne pas toucher votre visage ou le devant du masque quand vous le portez

④ Pour l'enlever, ne touchez pas votre visage ou le masque



⑤ Se laver les mains avec de l'eau et du savon pendant 20 secondes après avoir enlevé le masque



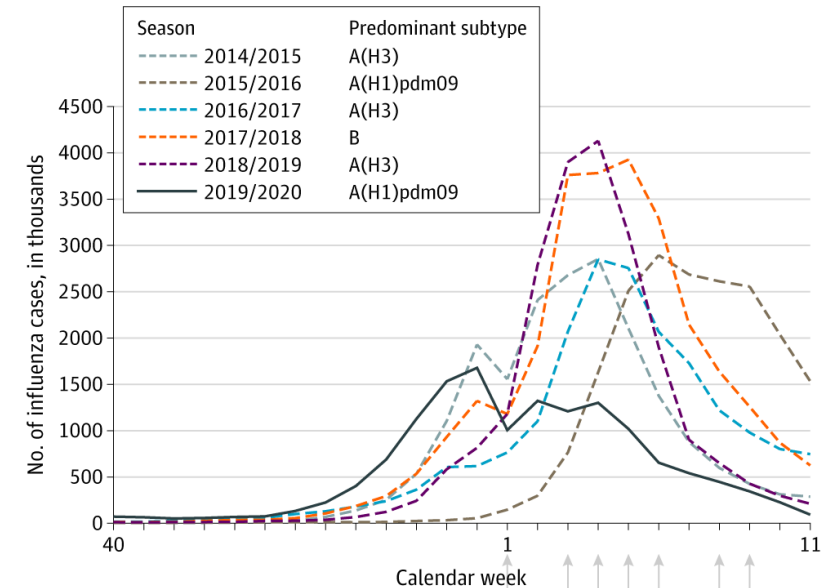
Lavez régulièrement les masques en tissu

A.Rekito

Protection

- Des mesures universelles qui peuvent diminuer les autres maladies respiratoires
- L'exemple de la grippe au Japon
- Importance de tenir compte de cet aspect quand on fera le compte de la surmortalité ou de son absence.
- Les co-infections (20%)

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764787>



Events during the 2019/2020 season

WHO informed of a cluster of cases of pneumonia of unknown cause detected in Wuhan, China (Dec 31; week 1).

The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan asks the public to adhere to "coughing etiquette" and handwashing (Jan 14; week 3).

First reports of face masks and hand sanitizer being sold out in stores (Jan 24-31; week 3-4).

Reports of companies implementing remote work (Jan 27; week 5); an increasing number of employers follow suit in the subsequent weeks.

The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan requests pharmacies and supermarkets to impose restrictions on purchases of face masks and disinfectants to avoid shortages (Feb 7; week 6).

Cancellations of the Tokyo Marathon for nonprofessional runners and of the emperor's birthday celebrations are announced (Feb 17; week 8).

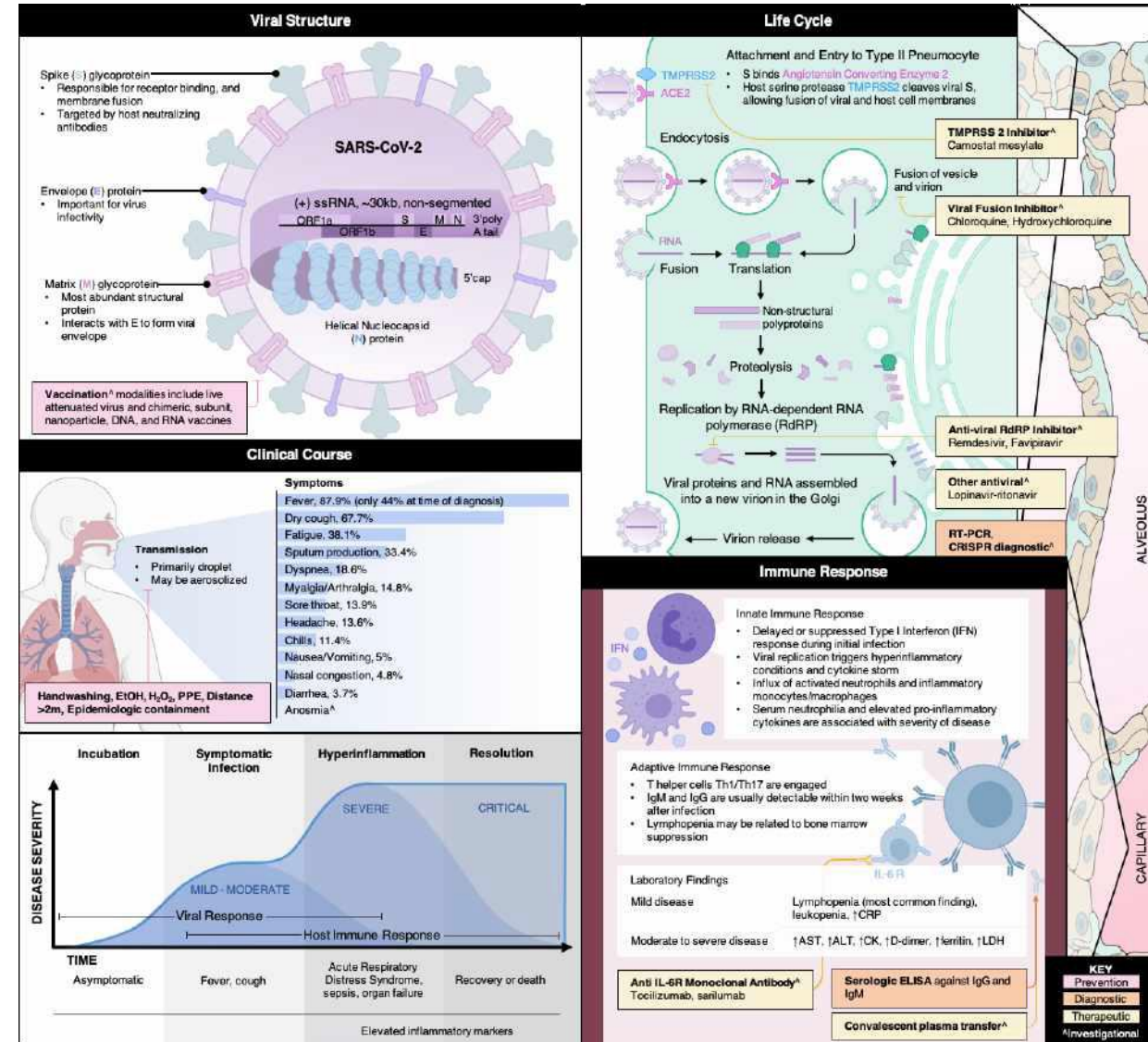
The government announces the closure of schools from the following week, requests suspension of large-scale gatherings, and urges individuals with light symptoms to stay at home instead of seeking medical care (Feb 27; week 9).



SARS-COV-2 et la COVID-19

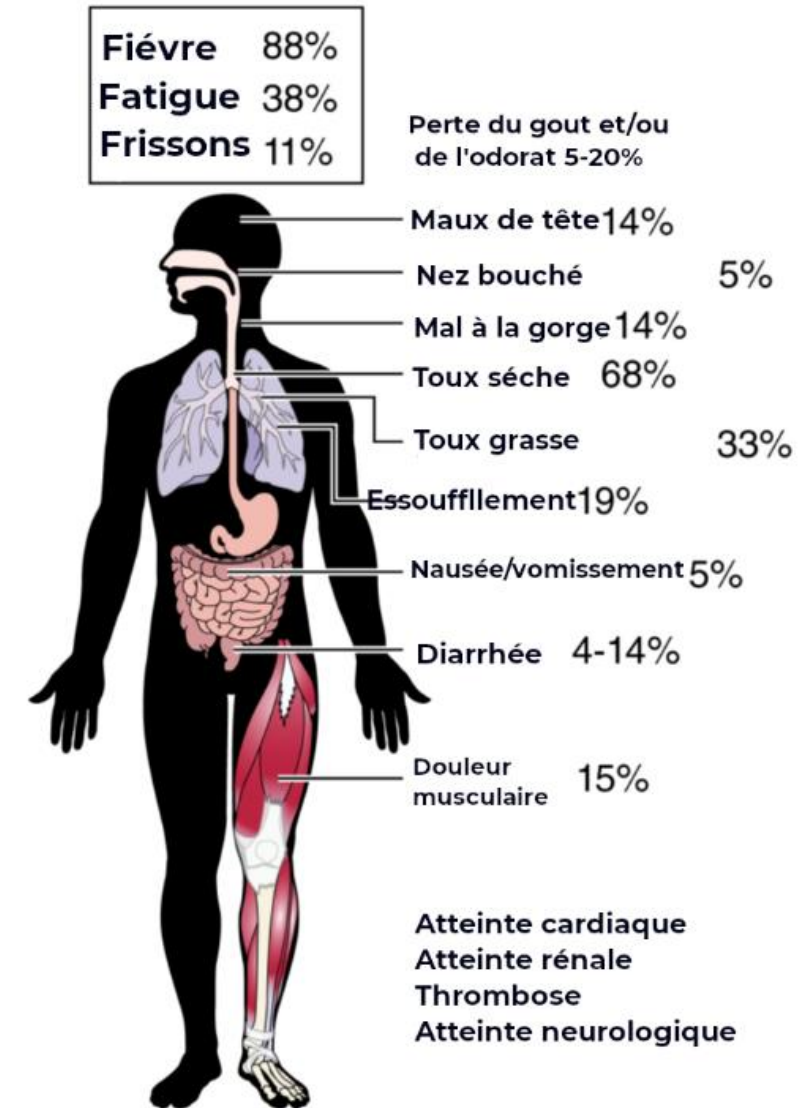
- Un virus à ARN
- Il entre dans les cellules par ACE2 et TMPRSS2
- Cycle viral classique
- Réponse immune IFN I
- Risque la tempête cytokinique
- Incubation 5 jours
- Tableau pseudo-grippale et respiratoire dans la majorité des cas symptomatiques

<https://science.sciencemag.org/content/early/2020/04/16/science.abb892>
5



Symptomatologie

- Tableau pseudogrippal
- Tableau respiratoire
- Tableau digestif
- Neurologie et psy: des céphalées au Guillain barré
- Cardiovasculaire: Myocardite et troubles du rythme
- Maladie thrombo-embolique
- Atteinte cutanée, ophtalmo, etc...
- Bon édito: *BMJ* 2020;369:m1470 doi: 10.1136/bmj.m1470
- Il faudra faire un peu de ménage, après...



La sévérité

- Beaucoup de cas asymptomatiques (Rôle de l'âge)
- 80% formes bénignes
- 20% Hospitalisations et 5% réanimations
- Mortalité virale: 0,5% à 0,9% (numérateur assez facile, quoi que (EPHAD) dénominateur beaucoup plus difficile)
- En France: 2,6% hospitalisés et 0,53% décès (0,001% <20 ans à 8,3% >80ans)
- L'âge est un facteur de risque de sévérité (pas original) et être un homme.
- Comorbidités
 - Cardiovasculaire
 - Obésité
 - Diabète, etc...
- Des scores: mauvais BMJ2020;369:m1328

Antibody tests suggest that coronavirus infections vastly exceed official counts

Study estimates a more than 50-fold increase in coronavirus infections compared to official cases, but experts have raised concerns about the reliability of antibody kits. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01095-0>

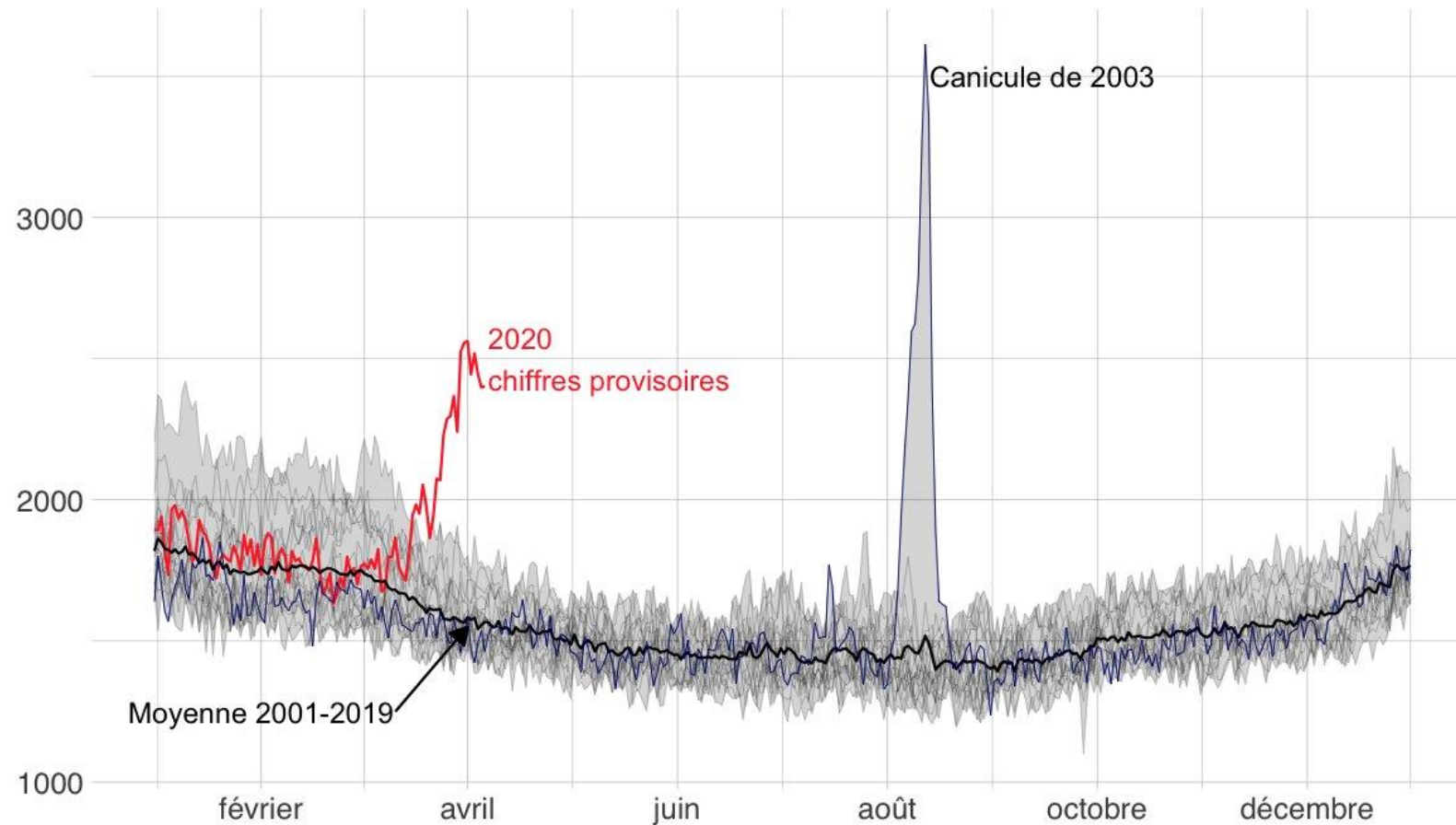
<https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-02548181>

Proposed models are poorly reported and at high risk of bias, raising concern that their predictions could be unreliable when applied in daily practice

Une comparaison avec un épisode traumatique: l'été 2003

Nombre quotidien de décès en France, 2001-2020

En rouge, l'année 2020, en gris les années 2001 à 2019. En bleu foncé : 2003



Sévérité à New York

- Une maladie grave quand le patient rentre à l'hôpital
 - Mortalité de 10%
 - Dialyse dans 5% des cas
 - Obésité, age, sexe
 - Un quart des patients sont encore hospitalisés.
- IRA est associée à la sévérité pulmonaire 13,3% vs 0,4%

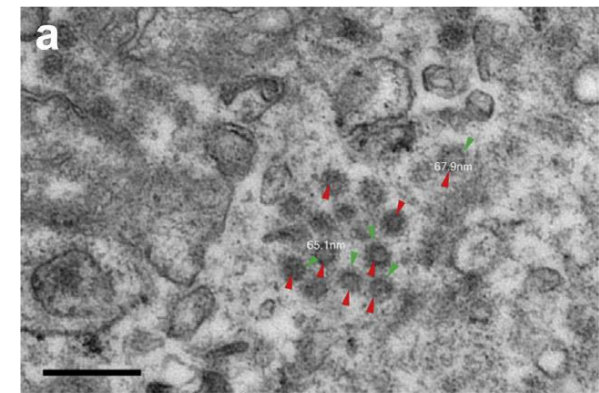
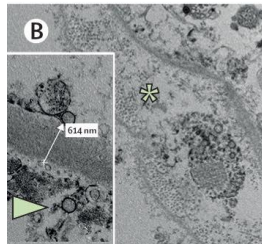
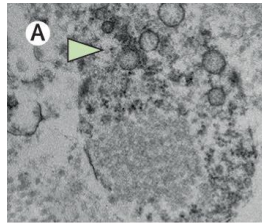
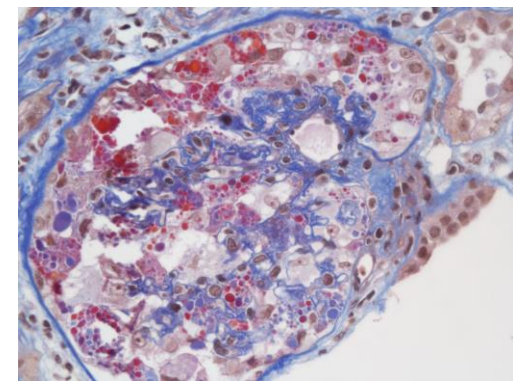


Table 1. Characteristics of the Patients.*

Characteristic	All Patients (N = 393)	Invasive Mechanical Ventilation (N = 130)	No Invasive Mechanical Ventilation (N = 263)
Baseline and demographic			
Median age (IQR) — yr	62.2 (48.6–73.7)	64.5 (51.7–73.6)	61.5 (47.0–75.0)
Male — no. (%)	238 (60.6)	92 (70.8)	146 (55.5)
White race — no. (%)†	147 (37.4)	46 (35.4)	101 (38.4)
Current smoker — no. (%)	20 (5.1)	6 (4.6)	14 (5.3)
Obesity — no./total no. (%)‡	136/380 (35.8)	56/129 (43.4)	80/251 (31.9)
Diabetes — no. (%)	99 (25.2)	36 (27.7)	63 (24.0)
Hypertension — no. (%)	197 (50.1)	70 (53.8)	127 (48.3)
Chronic obstructive pulmonary disease — no. (%)	20 (5.1)	7 (5.4)	13 (4.9)
Asthma — no. (%)	49 (12.5)	17 (13.1)	32 (12.2)
Coronary artery disease — no. (%)	54 (13.7)	25 (19.2)	29 (11.0)
On arrival in ED			
Fever — no./total no. (%)	100/392 (25.5)	45/130 (34.6)	55/262 (21.0)
Highest level of supplemental oxygen within first 3 hr — no. (%)			
None	244 (62.1)	40 (30.8)	204 (77.6)
Invasive mechanical ventilation	19 (4.8)	19 (14.6)	0
Infiltrates on initial chest radiograph — no. (%)	296 (75.3)	114 (87.7)	182 (69.2)
During hospital stay			
Arrhythmia — no. (%)	29 (7.4)	24 (18.5)	5 (1.9)
Vasopressor support — no. (%)	128 (32.6)	124 (95.4)	4 (1.5)
Bacteremia — no./total no. (%)	19/338 (5.6)	15/126 (11.9)	4/222 (1.8)
New renal replacement therapy — no./total no. (%)	18/375 (4.8)	17/128 (13.3)	1/247 (0.4)
Death — no. (%)	40 (10.2)	19 (14.6)	21 (8.0)
Discharge from hospital — no. (%)	260 (66.2)	23 (17.7)	237 (90.1)

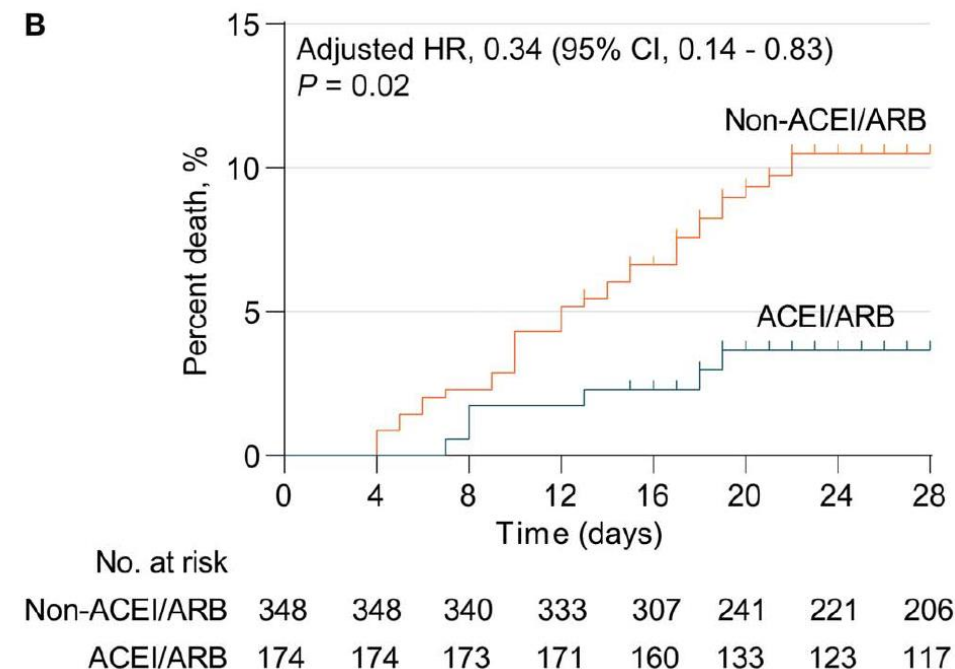
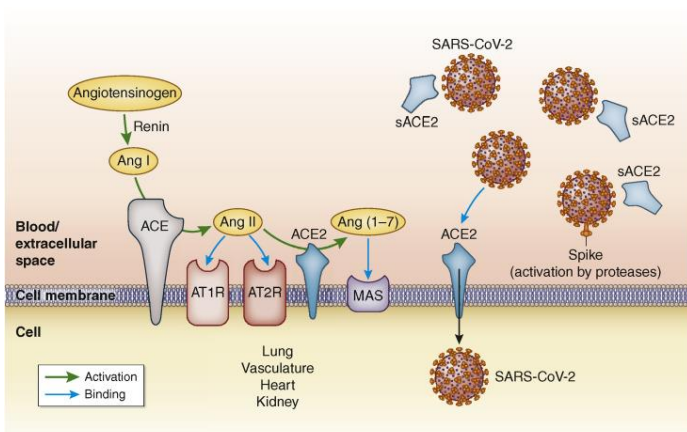
Atteinte rénale du SARS-COV-2

- Insuffisance rénale aiguë:
 - En réanimation autour de 20%
 - Pas de données publiées chez les survivants
- Les atteintes rénales publiées
 - Nécrose tubulaire aiguë (certainement) <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.04.20031120v2>
 - Hyalinose segmentaire et focale (à confirmer) <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
 - Endothélite (à confirmer) <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.006>
 - Présence du virus dans le podocyte, la cellule tubulaire, oui; dans la cellule endothéliale rénale (cavéoles), ça se discute. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.002>
 - On aimerait: ME avec Ac et Mise en évidence ARN
Marquage cavéole



HTA, SRAA, ACE2 et COVID-19

- Aucune raison d'arrêter les IEC et sartans quand l'indication est là
- Aucune raison de les commencer sans indication
- Confirmation dans un article récent [10.1161/CIRCRESAHA.120.317134](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134)
 - Etude observationnelle, rétrospective avec un score de propension
 - Pas d'impact négatif des IEC et sartans
 - La seule chose qu'on puisse dire.
- Une réponse bientôt avec ACORES-2
 - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04329195>

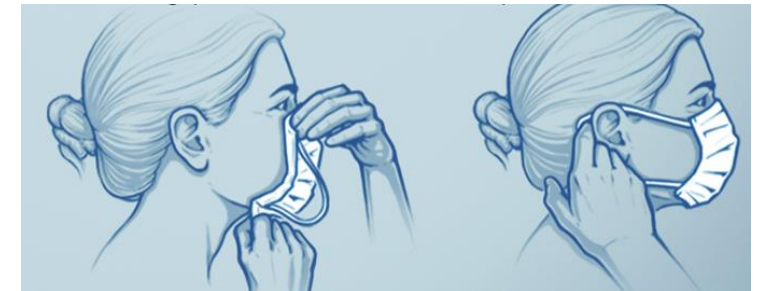


Insuffisance rénale chronique terminale et COVID-19

- Nous avons besoin de plus de données.
- Il n'y a que des cas rapportés et des séries de cas.
 - En transplantation: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.018>
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.002>
 - Une bonne synthèse pour la dialyse qui analyse les différences culturelles d'approche. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.007>
- Les questions importantes à mon avis?
 - Mortalité ajustée sur l'âge, le surpoids, la morbidité CV
 - La thrombose dans cette population à risque
 - La thrombose des circuits de dialyse hors réanimation 10.1111/JTH.14849
 - L'accélération de la dégradation de la fonction rénale
 - L'impact de l'immunosuppression

Dialyse et covid-19

- Screening: important d'identifier pour trier
- Isoler les positifs
- Des masques pour les patient(e)s
- Protéger les soignant(e)s: air et surface (charlotte, lunette, masque FFP2, surblouse/tablier et gants)
- Nettoyer, nettoyer et nettoyer



COVID-19 et IRCT en France

Situation de l'épidémie de Covid-19 chez les patients

DERNIÈRE MISE À JOUR :

20 avril 2020



1678 CAS (DIADEM + CRISTAL)

1298 dialysés et 380 greffés

2,9% 0,9%



257 DÉCÈS (DIADEM + CRISTAL)

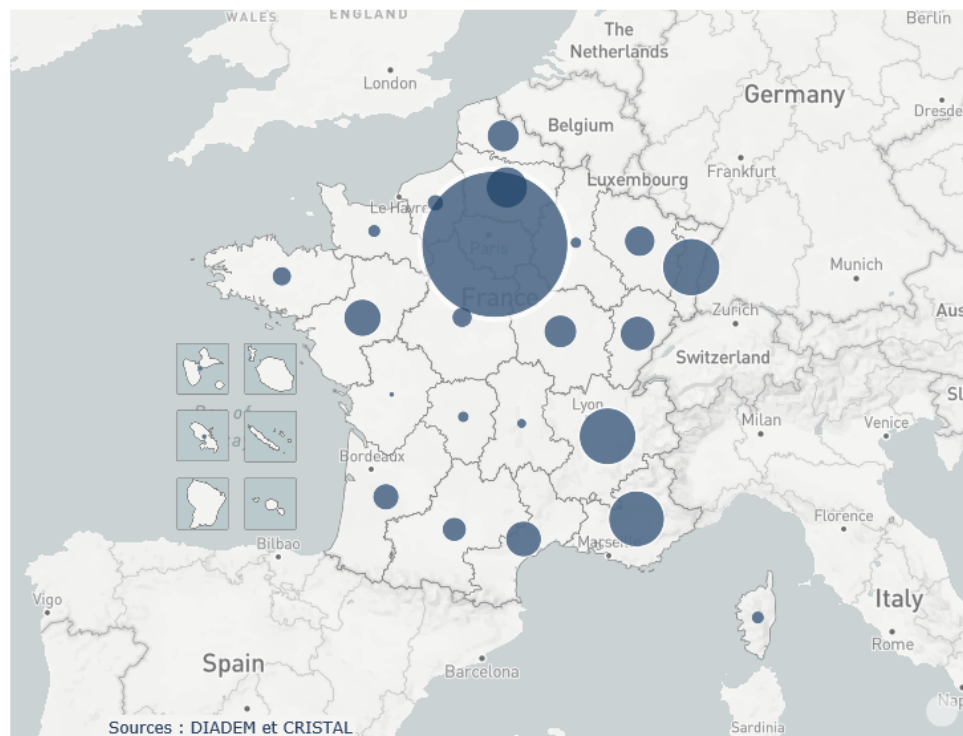
209 dialysés et 48 greffés

16% 12,5%



Les chiffres présentés sont à prendre avec précaution. Ils sont fournis à titre indicatif et ne peuvent être considérés comme étant exhaustifs et définitifs. Par ailleurs, le nombre de patients asymptomatiques, non dépistés n'étant pas comptabilisé, ces chiffres surestiment les cas graves et la mortalité dans cette population.

Nombre de patients IRCT touchés (DIADEM+CRISTAL)



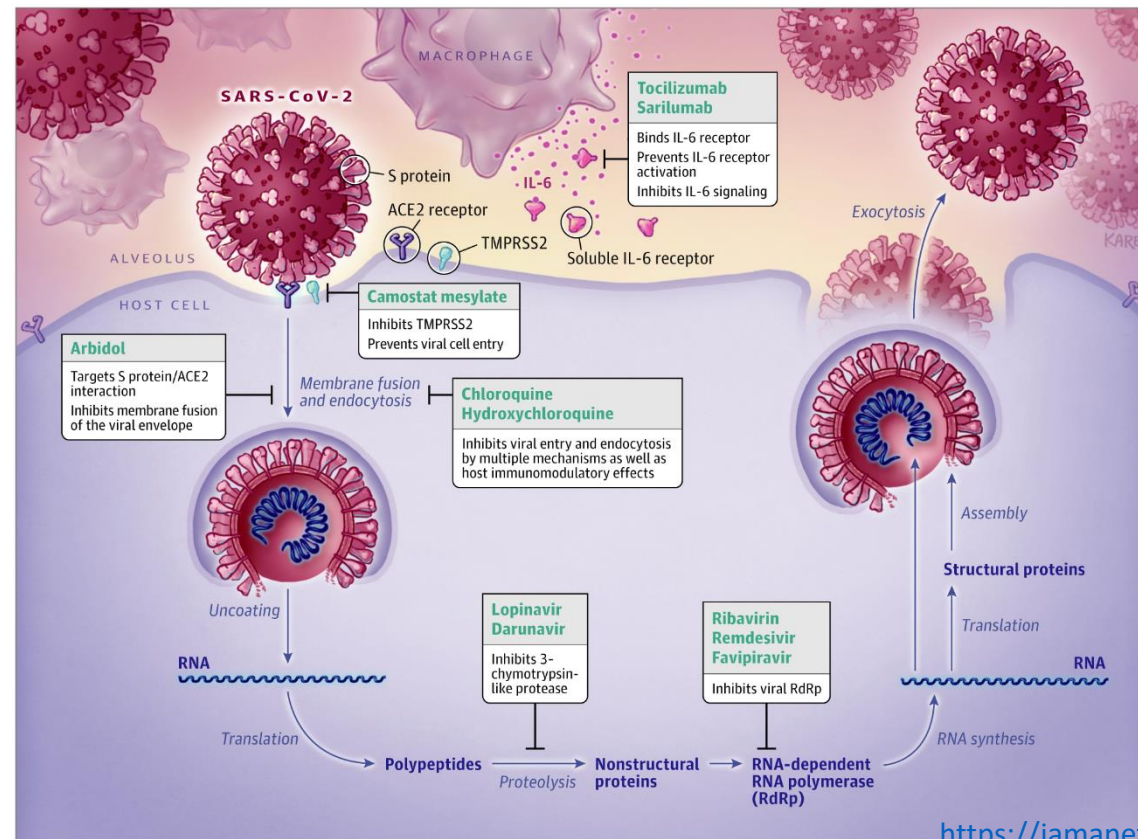
	Patients dialysés décédés	Patients dialysés non décédés
Effectif	209	1089
	médiane (IQR)	médiane (IQR)
Age (an)	78.2 (71.9-84.9)	70.3 (58.3-79.4)
Ancienneté suppléance (an)	4.2 (1.8-6.9)	3.3 (1.5-7.1)
	%	%
FEMME	31.6	36.7
AGE_00_64 ans	9.6	36.6
AGE_65_74 ans	27.3	26.4
AGE_75_84 ans	36.8	24.7
AGE_85 ans et plus	27.0	12.5
MALADIE_RESPIRATOIRE	19.1	14.8
CANCER	8.5	9.6
ARTERITE	31.0	20.1
ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL	15.0	11.5
CORONAROPATHIE	41.5	25.1
DIABETE	50.5	50.3
MAIGREUR (IMC<18.5 kg/m²)	3.4	3.9
OBESITE (IMC >30 kg/m²)	20.8	29.0

Les patients dialysés décédés sont plus âgés, plus des hommes, plus vasculaires et toujours le paradoxe de l'obésité chez le dialysé (pincettes).

<https://www.agence-biomedecine.fr/R-E-I-N-Reseau-Epidemiologique-et-Information-en-Nephrologie>

Traitement

- Pour l'instant aucune preuve d'efficacité d'une approche
- 424 essais cliniques dans Clinical Trials dont le miel et l'amidon de pomme de terre.
- Une excellente revue dans le JAMA [10.1001/jama.2020.6019](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019)

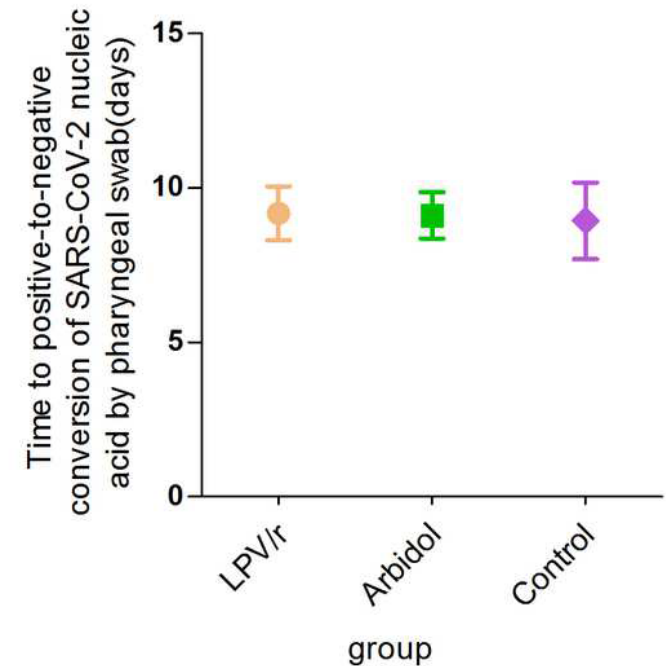
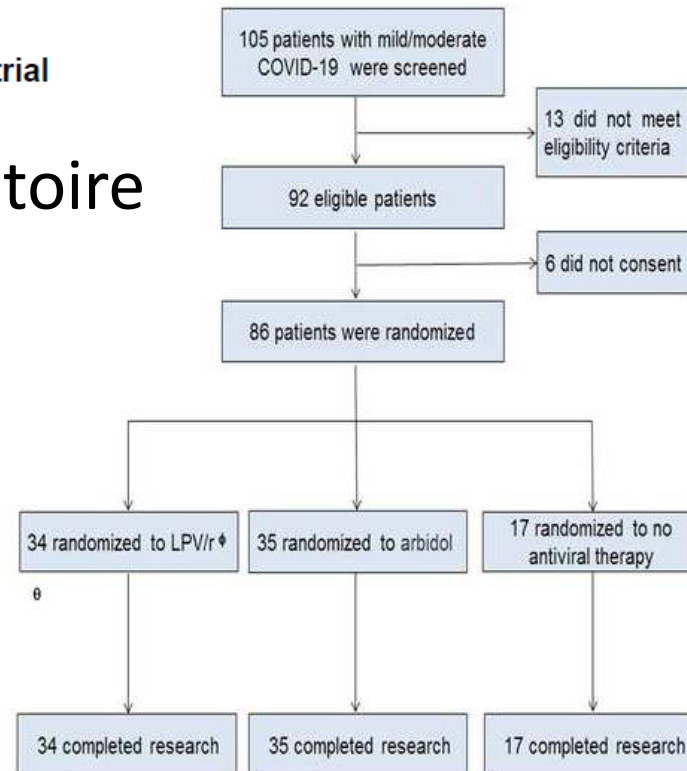


Traitement

- Il est possible de faire des essais randomisés contre placebo dans cette maladie: un exemple éthique chinois [10.1016/j.medj.2020.04.001](https://doi.org/10.1016/j.medj.2020.04.001)

Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial

- Progression atteinte respiratoire
 - 8 (23%) dans LPV/r
 - 3 (8%) dans Arbidol
 - 2 (11%) dans placebo
- Aucun décès



En conclusion

- Plus de questions que de réponses, toujours
- Mortalité faible sauf chez les sujets après 65 ans et/ou comorbides
- Nombre important d'asymptomatiques potentiellement contaminants
- Le rein est une cible du SARS-COV2
- Mortalité importante parmi les patients dialysés et transplantés
- Importance de protéger les soignants et les soignés.
- Méfiez vous des informations non validées, croisez vos sources, doutez et critiquez
- Nous avons besoin d'essais randomisés et contrôlés

